

Le Premier âge de l'ADN
par Bernard Marty et Henri Monin

Sur cette page : | [sommaire](#) | [preface de Paul Mazliak](#) | [introduction](#) |

Sommaire

Préface de Paul Mazliak

Introduction

L'ÉMERGENCE DES ACIDES NUCLÉIQUES

Le paysage biologique au moment de la découverte de la nucléine

- ▶ encart : " La vie est une propriété du protoplasme "
- ▶ Des théories dynamiques de l'hérédité
- ▶ encart : La théorie des mouvements transmis et ses variantes biologiques
- ▶ La représentation particulière de l'hérédité

La substance de l'hérédité selon Weismann

- ▶ Un plasma germinatif continu
- ▶ Un plasma germinatif structuré
- ▶ Un plasma germinatif variable

La découverte de la nucléine

- ▶ La nucléine des cellules lymphoïdes
- ▶ La nucléoprotamine des spermatozoïdes de saumon
- ▶ encart : Préparation de la nucléine
- ▶ Que représente chimiquement la nucléine ?
- ▶ Quelle est sa fonction ?

Les composants des acides nucléiques

- ▶ Les bases nucléiniques (Nucleinbasen)
- ▶ La longue quête du troisième composant

LE DISCRÉDIT DES ACIDES NUCLÉIQUES

Le déclin de la chromatine-nucléine

- ▶ Les difficultés de la théorie chromosomique de l'hérédité mendélienne
- ▶ encart : Morgan contre les facteurs mendéliens et les particules
- ▶ La nouvelle orientation de l'étude de l'hérédité

Un avatar des acides nucléiques

- ▶ encart : Premières classifications des acides nucléiques

Le " dogme central du tétranucléotide "

- ▶ Le concept de " Bausteine " (pierre à bâtir)
- ▶ La théorisation de la structure des acides nucléiques
- ▶ Les fissures du dogme

LA DOMINATION DU PARADIGME PROTÉINIQUE

- ▶ encarts : Origine du mot " protéine "
- ▶ Le paradigme

L'autocatalyse

- ▶ Les enzymes génétiques

- ▶ L'autosynthèse des gènes
- ▶ encart : H.J. Muller, trois formulations de l'autosynthèse du gène
- ▶ Les virus protéines
- ▶ Théorie de l'autosynthèse de Delbrück (1941)

la chimie du chromosome

Des fonctions de l'ADN

- ▶ L'ADN servant
- ▶ La pseudospécificité de l'ADN
- ▶ encart : Une théorie du gène nucléoprotéine

LA BASE CHIMIQUE DE L'HÉRÉDITÉ

La " découverte révolutionnaire " d'Avery

- ▶ Les substances de la spécificité
- ▶ La transformation de spécificité
- ▶ La recherche du " principe transformant "
- ▶ encart : Extrait d'une lettre d'Avery à son frère Roy

La réception du " principe transformant "

- ▶ Des interprétations divergentes de la transformation
- ▶ L'ADN comme substance transformante
- ▶ encarts : " Importance respective des copules nucléiques et des protéiques dans la constitution des gènes "
- ▶ La critique de Mirsky en 1947
- ▶ La transformation comme phénomène génétique

La déconstruction du " dogme central du tétranucléotide "

- ▶ Nouvelle technique, nouveau programme de recherche
- ▶ La distribution des bases
- ▶ L'énigme de la spécificité chimique de l'ADN

La preuve par le phage ?

- ▶ L'approche génétique de la multiplication du phage
- ▶ L'approche biochimique de la multiplication du phage
- ▶ L'expérimentation d'Hershey et Chase (1952)

LA BASE PHYSIQUE DE L'HÉRÉDITÉ

"Le secret de la vie "

- ▶ Le gène, base de la vie selon Muller
- ▶ Une génétique d'irradiation ?
- ▶ Le cristal aperiodique de Schrödinger

" Voir des châteaux... "

- ▶ Première image structurale de l'ADN
- ▶ La triple hélice, invention malheureuse

" Trop jolie pour ne pas être vraie... "

- ▶ La première approche
- ▶ encart : Une approche possible de la structure de l'ADN

- ▶ Le choix d'une double hélice
- ▶ Le problème de l'insertion des bases
- ▶ La construction du modèle
- ▶ Les arguments cristallographiques

La machinerie de la double hélice

- ▶ Le difficile problème de la réplication

- ▶ L'expérience de Meselson et Stahl
- ▶ L'apport des biochimistes

Conclusion

Épilogue : l'âge d'or de l'ADN

Biographies - Bibliographie - Glossaire - Index des notions
- Index des noms de personnes

Préface

Plusieurs bouleversements importants se sont produits dans les sciences de la vie au XIX^e siècle : la découverte, par Geoffroy Saint-Hilaire, des homologues anatomiques entre espèces différentes ; la mise en évidence, par Darwin, du mécanisme de la sélection naturelle pour expliquer l'Évolution ; l'élaboration, par Schleiden et Schwann, de la théorie cellulaire, rendue possible par la généralisation des observations microscopiques ; la démonstration, par Oscar Hertwig, de la fusion des gamètes ; la révélation, par Pasteur, des transformations chimiques provoquées par les microorganismes et la mise en évidence du pouvoir pathogène de nombre d'entre eux ; les premières explorations fonctionnelles du système nerveux... Toutes ces avancées scientifiques furent nécessaires pour assurer des fondements solides à la biologie naissante.

Aux découvertes qui viennent d'être citées, il faut ajouter les premiers résultats de l'analyse chimique des substances constituant les êtres vivants. Pendant des siècles, les naturalistes, le plus souvent vitalistes sur le plan philosophique, ont cru que la matière organique (celle formant les êtres organisés) était radicalement distincte de la matière minérale, dépourvue de vie. Mais en 1828, le chimiste allemand Friedrich Wöhler réussit la synthèse de l'urée au laboratoire, à partir de carbonate d'ammonium et d'acide cyanhydrique ; or l'urée était jusqu'alors considérée comme un corps " noble ", lié à l'activité vitale, puisqu'il était rejeté par les animaux et par l'homme dans leur urine et qu'on tenait pour impossible d'en faire la synthèse chimique. Le succès de Wöhler apportait donc la démonstration que les éléments chimiques constituant la matière organique étaient les mêmes que ceux du monde minéral : carbone, hydrogène, oxygène, azote, phosphore... Dès lors les chimistes multiplièrent les analyses et les synthèses de matières organiques très diverses, notamment en France avec Berthelot, Chevreul, Dumas, Wurtz, ... ou en Allemagne avec Wöhler, Liebig, von Baeyer, Hoppe-Seyler, etc. Les acides acétique ou butyrique, des alcools, des acides aminés (constituants des protéines), des graisses, des sucres, des pigments, nombre de produits des fermentations ou du métabolisme, furent ainsi complètement analysés et, pour certains d'entre eux, synthétisés à partir de matières minérales.

Cette exploration chimique intensive de la matière organique concerna aussi les différents territoires cellulaires révélés par la cytologie, alors en plein développement. Le noyau cellulaire, découvert par le botaniste écossais Robert Brown en 1832, de même que les chromosomes, mis en évidence au cours des mitoses, dans les années 1860, de manière indépendante par Walther Flemming et Eduard Strasburger, retinrent l'attention des chimistes parce que la présence de ces organites était constante dans toutes les cellules. C'est ainsi que le jeune chercheur Johann Friedrich Miescher découvrit et caractérisa chimiquement la nucléine des noyaux, en 1869, à Tübingen d'abord, puis à Bâle. La nucléine, substance organique azotée et phosphorée, fut trouvée par Miescher aussi bien dans les noyaux de leucocytes morts (formant du pus) que dans ceux de cellules hépatiques, rénales, sanguines ou encore dans les spermatozoïdes des saumons en 1871. On analysa par la suite la chromatine des chromosomes. Il est remarquable que ce soit à la même époque, précisément en 1865, que Gregor Mendel communiqua pour la première fois, devant la Société d'histoire naturelle de Brno, les résultats des hybridations qu'il avait organisées entre diverses races de pois. Chromatine et nucléine furent bien vite analysées comme étant formées d'acides nucléiques.

" Ainsi vont se côtoyer pendant près d'un siècle, écrivent les auteurs de ce livre, deux styles

indépendants d'investigation du mécanisme héréditaire, l'un génétique, l'autre chimique. "

Bernard Marty et Henri Monin retracent dans leur ouvrage, de façon très minutieuse, année par année, article par article, toute l'histoire de l'élucidation de la composition chimique des acides désoxyribonucléiques (ou ADN), de la découverte ensuite de leur structure moléculaire et du rôle qu'ils jouent dans la transmission des caractères héréditaires. De plus, les auteurs ont su couper leur exposé de nombreux encarts, choisis avec beaucoup d'à-propos, donnant des extraits de discours, d'articles ou d'ouvrages spécialisés qui prennent, avec le recul, une grande importance historique ; ces encarts rendent compte, de manière très vivante, du cheminement de la pensée des chercheurs et montrent bien, aux lecteurs de l'ouvrage, que les acides nucléiques n'ont pas du tout été considérés, au moment de leur découverte, comme les substances principales impliquées dans l'hérédité. Cédant à cet égard la place aux protéines, les acides nucléiques ont été victimes, pendant un temps assez long, d'un certain " discrédit ".

La longue série des recherches physiques, chimiques et biologiques qui aboutit, en 1953, à la proposition de la structure en double hélice de l'ADN, par deux jeunes chercheurs de Cambridge (Royaume-Uni) : James Watson et Francis Crick, n'en reste pas moins l'une des plus belles aventures de la biologie moderne. On peut dire, sans exagération aucune, que c'est à partir de cette structure en double hélice que toute la biologie moléculaire du xx^e siècle s'est édifiée. Il devint possible, à l'aide de cette structure moléculaire, d'expliquer, de façon mécanistique (à l'échelle moléculaire, évidemment) la biosynthèse des protéines, les mutations provoquant la variation intraspécifique chère à Darwin, la diversité confondante des anticorps, le mécanisme des infections virales, etc. Toutes les biotechnologies contemporaines (manipulations génétiques des cultures de cellules in vitro, clonage, préparation de vaccins ou de médicaments par voie biologique, recherche d'organismes transgéniques en agriculture, essais de thérapie génique, etc.) utilisent, d'une manière ou d'une autre, l'ADN et ses propriétés.

Les lecteurs intéressés par la recherche en biologie apprécieront, à travers cette histoire si documentée de l'ADN, la longue patience des travailleurs scientifiques qui, en un demi-siècle, au prix d'erreurs fréquentes, d'études pénibles souvent engagées dans de mauvaises voies, de critiques acerbes provenant de ceux qui rivalisaient avec eux, d'intuitions fulgurantes ou de revirements spectaculaires, ont finalement établi, collectivement, la composition et la structure d'une molécule si importante qu'on a pu penser, pendant un temps, qu'elle renfermait le " secret de la vie ".

Paul Mazliak, professeur à l'université
Pierre et Marie Curie, Paris-VI - Jussieu

Introduction

" Nous n'avons que faire d'aller trier des miracles et des difficultés étrangères ; il me semble que, parmi les choses que nous voyons ordinairement, il y a des étrangetés si incompréhensibles qu'elles surpassent toute la difficulté des miracles. Quel monstre est-ce, que cette goutte de semence dequoy nous sommes produits porte en soy les impressions non de la forme corporelle seulement, mais des pensements et des inclinations de nos pères ? Cette goutte d'eau, où loge elle ce nombre infini de formes ? Et comme portent elles ces ressemblances, d'un progrez si téméraire et si desréglé que l'arrière fils répondra à son bisayeul, le neveu à l'oncle ? "

Cette citation, extraite de l'essai intitulé *De la ressemblance des enfants aux pères* a été écrite au début de l'année 1580 par un Montaigne " envieilly " (il a 47 ans) qui souffre depuis deux ans de la " pierre " (calculs urinaires), comme son père et son aïeul en avaient souffert avant lui. Accablé par " cette douleur excessive que [ses] uretères languissent " l'humaniste prend conscience du fardeau de l'héritage familial, ce qui le conduit à formuler clairement un problème biologique fondamental, celui du mécanisme de l'hérédité. Le questionnement de Montaigne constitue en effet un véritable programme de recherche, qui impliquerait une investigation microscopique de la " goutte de semence ", investigation impossible alors parce que le microscope n'existe pas encore et que la cellule est bien loin d'être connue.

L'apport décisif pour la connaissance de la transmission héréditaire a été l'avènement, au milieu du

xix^e siècle, de la théorie cellulaire, qui a fait passer l'étude expérimentale de l'hérédité de l'échelle macroscopique des organismes à celle microscopique des cellules. Cette nouvelle dimension de l'unité du vivant a permis d'élucider le mécanisme de la reproduction, commun aux animaux et aux plantes : formation de cellules reproductrices mâles et femelles, leur fusion par la fécondation en une cellule-œuf, siège d'une multiplication de cellules qui se différencient et s'organisent en embryon. Une approche d'abord globale de ce processus de reproduction conduira notamment à des théories faisant intervenir des " particules " transmettrices des propriétés parentales, qui déterminent le développement de l'embryon. La prise en compte des travaux de Mendel, en 1900, a imposé une distinction épistémologique entre hérédité et développement, justiciables de méthodes d'étude propres à une science de la génétique et une science de l'embryologie.

Avant même la naissance de la génétique, les chimistes physiologistes du xix^e siècle avaient entrepris l'analyse chimique des substances organiques. Très tôt les protéines, actives dans les fonctions vitales essentielles, apparurent comme " la base chimique de la vie " ; en leur accordant la faculté de s'autoreproduire, on leur attribua la transmission des propriétés héréditaires. La découverte, en 1869, de la nucléine, substance caractéristique du noyau dans lequel se déroule tout le processus chromosomique de la reproduction, introduisait l'idée d'un autre support possible de l'hérédité ; idée qui demandera très longtemps pour s'imposer.

Ainsi vont se côtoyer pendant près d'un siècle deux styles indépendants d'investigation du mécanisme héréditaire, l'un génétique, l'autre chimique. Nés en même temps, le premier en 1865 avec Gregor Mendel et le second en 1869 avec Friedrich Miescher, ils resteront séparés par la nature de leur objet : le " facteur " mendélien devenu en 1909 le gène, plus un mot qu'une chose car matériellement indéfinissable, et la substance héréditaire, chose bien réelle qu'on extrait par des procédés chimiques mais dont la définition chimique restera longtemps inconnue.

La longue recherche de l'identité physico-chimique de cette substance témoigne de la difficulté de la tâche. Tributaire de la pureté du matériel extrait des cellules et de procédés d'analyse respectant l'intégrité physique et chimique des composants, la progression des connaissances a été laborieuse, comme le constatait un acteur éminent de cette entreprise, Phoebus Levene : " Il est singulier que, dans l'histoire de la chimie des acides nucléiques, chaque acquisition s'est faite par voie de désaccords, controverses, erreurs, et que l'erreur a souvent amené le progrès ". Des erreurs conceptuelles majeures jalonnent en effet cette lente progression.

Montaigne n'espérait pas être soulagé de son angoisse par la médecine de son temps - qu'il " hait et méprise " - car elle ne peut que " [donner] en payement une doctrine beaucoup plus difficile et fantastique que n'est la chose mesme ". Là encore il se montre visionnaire. Comment comprendre la ressemblance entre deux individus séparés dans l'espace, son effacement ou sa réapparition dans le temps ? Aux xvii^e et xviii^e siècles, la doctrine du préformisme imaginait le " monstre " contenu dans la goutte de semence comme une profusion de germes pouvant être emboîtés les uns dans les autres, produits peut-être dès la création du monde pour former toute la suite des générations. Au xix^e siècle, Weismann a modernisé cette conception en inventant une continuité héréditaire assurée par une substance de l'hérédité. Depuis 1953 on connaît sa réalité, la macromolécule en double hélice de l'acide désoxyribonucléique (ADN) porteuse d'une information génétique, qui a donné sa matérialité au gène. Ce qui n'enlève rien au fantastique de l'hérédité, comme on peut le lire aujourd'hui sous la plume d'un spécialiste : " Pour le biologiste, la part de chacun d'entre nous qui croise au plus près des rives de l'éternité, ce sont les cellules et leurs gènes qui abandonnent nos corps pour en construire d'autres, voyageant de génération en génération à travers le temps. "